FACULTE DE MEDECINE
BICHAT - BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

N° 103

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel MEYER

né le 26 Juillet 1950 à PARIS XVIe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES DERMATOSES PERIORALES

Président : M. DEGOS, Professeur

EDITIONS MEDICALES em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
BICHAT - BEAUJON
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel MEYER

né le 26 Juillet 1950 à PARIS XVIe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES DERMATOSES PERIORALES

Président : M. DEGOS, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père

A ma Mère

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur R. DEGOS,

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.

En respectueux hommage de gratitude
et d'admiration.

À notre Président de thèse

Monsieur le Professeur R. DECOS,

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.

En respectueux hommage de gratitude
et d'admiration.

A Monsieur le Docteur J. GUILAINE

qui nous a suggéré ce travail
et nous a dirigé .

Nous l'assurons de notre profond respect
et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur J. GUILAINE

qui nous a suggéré ce travail
et nous a dirigé .

Nous l'assurons de notre profond respect
et de notre gratitude.

DERMATOSES PERI-ORALES

P L A N

Pages

- INTRODUCTION 1

- I - ETUDE CLINIQUE CHRONOLOGIQUE DES DERMATOSES PERI-ORALES 2

- II - A PROPOS DE 16 CAS dans le Service du Dr. GUILAINE 8

- III - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES 13

  A - LES CORTICOIDES 13

  1) - Historique 13

  2) - Chimie 13

  3) - Physiopathologie 15

  - Mode de pénétration 15

  - Mode d'action 16

  4) - Pathogénie 17

  - Lésions élémentaires 18
  - Lésions évoluées 18
  - Modification de lésions préexistentes. 18
  - Autres effets secondaires 20
  - Effets systèmiques 20

  B - LES AUTRES ETIOLOGIES 21

- IV - CADRE NOSOLOGIQUE 23

- V - THERAPEUTIQUE 25

- CONCLUSION 27

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les dermatoses péri-orales réalisent une entité, définie, par des critères cliniques, topographiques, et évolutifs; elles apparaissent de plus en plus fréquentes.

Pourtant, leur connaissance est récente; les premières descriptions ne remontent pas à plus d'une quinzaine d'années, peu après l'introduction des corticoïdes locaux serait-on tenté d'ajouter.

C'est cet historique que nous nous proposons de parcourir dans un premier temps, pour nous pencher ensuite sur l'étude de seize cas cliniques dans le cadre du Service du Docteur GUILAINE.

Dès lors deux problèmes se dégagent que nous tenterons de cerner.

L'étiologie que nous avons déjà suggérée nous impose d'entreprendre une étude complète des corticostéroïdes locaux. Les autres étiologies seront ensuite passées en revue, en nous basant sur un certain nombre d'expérimentations.

Le deuxième problème, est celui du cadre nosologique des dermatoses péri-orales au sein du terme générique de dermatoses rosacéiformes.

Enfin, l'étude ne saurait être complète sans aborder le problème thérapeutique.

I - ETUDE CLINIQUE CHRONOLOGIQUE DES DERMATOSES PERI-ORALES

Les dermatoses péri-orales ont d'abord été décrites aux Etats-Unis sous le titre de "Light sensitive seborrheid" par Frumers et Lewis en 1957, et, plus tard sous leur nom actuel en 1964 par Mihan et Ayres, en 1968 par Hjorth, mais aussi par Kauffman en 1965 sous le nom de dermatoses facialesde cause inconnue.

La description de Frumers et Lewis en 1957 fait état de la présence invariable d'une séborrhée et du rôle initiateur de l'exposition solaire.
Ainsi se trouve décrite une éruption cyclique, la phase papuleuse annonçant l'attaque, suivie par une phase squameuse et érythémateuse péri-orale, nasolabiale et nasobuccale.
D'autre part, la majorité des patients répondaient bien à un contrôle de la séborrhée et de la photosensibilisation.

La description de Kauffman en 1965 porte sur une étude de 62 femmes âgées de 11 à 74 ans. Ainsi se trouve décrite une éruption érythémateuse non prurigineuse parfois formée de papules confluentes, touchant les plis nasolabiaux, la lèvre supérieure, le menton, le nez, parfois les régions malaires et le front.
Toutefois, fait important, le bord libre labial est indemne. Aucun facteur de contact n'est retrouvé, aucune sensibilité à la lumière n'est incriminée. De même, aucune médication orale, en particulier les contraceptifs, n'a pu être incriminée.
Toutefois, on retrouvait chez 10 patientes une grande labilité émotionnelle, chez 21 patientes une séborrhée ou une acnée vulgaire, chez 12 patientes des antécédents de dermatose eczémateuse.
Le chapitre thérapeutique fait appel aux cures prolongées de tétracyclines (125 mg/jour) et, fait important, les cures à base d'antibiotiques et de corticoïdes, type triamcinolone 0,1%, fluocinolone 0,025%, néomycine 0,5%. C'est alors que l'on observait une rapide amélioration suivie d'un retard explosif, nécessitant un traitement prolongé par les antibiotiques et les antihistaminiques.

La description de HJORTH en 1968 porte sur 40 cas. La topographie est là aussi caractéristique, l'évolution fluctuante, sur un fond diffus ou en plaques d'érythème très résistant au traitement.

Là aussi, si 6 patients se plaignaient d'une aggravation au soleil, la photoprotection ne les a pas améliorés. Aucun facteur hormonal ne fut retenu, quoique 9 malades se plaignaient d'une aggravation prémenstruelle, deux incriminaient une grossesse mais aucune amélioration ne fut notée après l'accouchement. Les cosmétiques ne purent pas être incriminés eux non plus. Quant aux prélèvements bactériologiques, ils ne furent pas concluants. Quant aux autres hypothèses soulevées, le facteur émotionnel ne put être qualifié que de favorisant, la malabsorption et les bénéfices du régime sans gluten suggéré par Kaminsky en 1966 ne furent pas établis.
Le traitement marque déjà une suspicion nette envers les corticoïdes locaux, ceux-ci étant accusés d'être inactifs ou nocifs.

En 1971 BARAN et CIVATTE décrivent dans le Bulletin de la Société l'eczématite rosacéiforme péri-orale : éruption péribuccale, symétrique, respectant une zone de 5 mm adjacente à la bordure entourée des lèvres, le menton, le sillon nasogénien, survenant plus volontiers sur un terrain séborrhéique; comportant un fond d'érythème diffus ou en plaque, et de fines papules fermes plus ou moins vésiculeuses, voir des pustulettes de 1 ou 2 mm, groupées, d'allure parfois herpétiforme. Le prurit est rare; les brûlures sont fréquentes.
L'évolution se fait par poussées, évoquant l'acné rosacée.
L'anatomopathologie montre une absence de spécificité des caractères.

Le chapitre étiologique est vaste :

- Le terrain de prédilection est certes, la femme de moins de 30 ans.
- L'influence solaire n'est pas déterminante mais elle est tout du moins inconfortable.
- Ainsi que l'ont montré STEIGLEDER et STREMPEL en 1968, les cosmétiques, nettoyants cutanés, parfums, formaldéhyde des cosmétiques et dentifrices, peuvent être déterminants.
- Rôle possible des corticoïdes fluorés.

Enfin le diagnostic différentiel, et, avant tout l'acné banale du menton, les eczématites séborrhéiques, et surtout les dermatoses péribuccales de contact telles que peuvent en provoquer la salive, le chewing-gum, les épinards, les carottes, les citrons et en général les fruits dévorés à pleines dents.

C'est en 1972 que SNEDDON va ouvertement charger les corticoïdes locaux.

L'expérimentation porte sur 73 malades, 5 hommes, 68 femmes.

Le diagnostic de DPO est simple, l'éruption relativement symétrique pouvant s'étendre aux joues et au front, mais, contrairement à ce qu'on peut voir dans l'acné rosacée, il n'y a pas de complications oculaires. L'hypothèse expérimentale est la suivante : "Après avoir découvert que la rosacée pouvait être aggravée par l'application de topiques de corticoïdes fluorés et que de curieux rebonds pustuleux survenaient fréquemment lorsque les stéroïdes sont arrêtés, on peut suggérer qu'un phénomène similaire peut intervenir dans les dermatoses péri-orales; et de fait, dans cette expérimentation, il existe un dénominateur commun qui est le suivant: tous les malades ont utilisé des corticoïdes fluorés pendant un certain temps avec un sérieux bénéfice transitoire, mais, pour peu que le traitement soit suspendu, l'état se dégrade, devient pire qu'il ne l'était initialement etc...

MARKS et BLACK qui se sont penchés sur l'histologie, n'ont rien retrouvé de spécifique, les lésions n'étant pas celles d'un eczéma, pas plus que celles d'une rosacée. Les modifications les plus importantes touchaient l'épiderme folliculaire, suggérant ainsi le rôle déterminant d'un facteur irritant externe.

Sur le plan thérapeutique le sevrage a pu être réalisé par substitution, par une cure à l'hydrocortisone à 1% qui n'était suffisante qu'en présence d'une antibiothérapie par les cyclines.
C'est ainsi que sur les vingt malades finalement retenus, et revus 6 à 14 mois après cessation du traitement, 13 étaient parfaitement guéris, sans nouvelle induction thérapeutique. On observe une seule récurrence, guérie après nouvel essai thérapeutique.

Dès lors se pose le problème suivant :
Pourquoi les stéroïdes puissants peuvent-ils induire une DPO ?
Est-ce le radical halogéné agissant sur une peau déjà inflammatoire ou est-ce le pouvoir de pénétration et de destruction du collagène ?
La réponse peut être partiellement tirée de l'expérimentation suivante, également effectuée par SNEDDON : Dans une étude en double aveugle, l'action du butyrate d'hydrocortisone à 0,1% est comparée à celle de l'hydrocortisone alccolique à 1%, sur 25 patients atteints d'atrophie stéroïdienne.

de WEBER en 1972 (Nuremberg), portant sur 9 malades, et dont la conclusion est double :

- d'une part les DPO doivent être considérées comme une réaction d'intolérance d'une peau séborrhéique aux puissants topiques stéroïdiens.

- d'autre part, la comparaison de la distribution géographique des DPO et de l'utilisation des topiques stéroïdiens montre que dans tous les pays considérés les topiques stéroïdiens ont été introduits bien avant que les DPO soient décrites.

En pratique, les neuf cas colligés ont été extraits d'un échantillon de 113 DPO. Dans tous les cas la DPO avait été traitée localement ou généralement par des corticoïdes. La plupart du temps plusieurs corticoïdes différents ont été appliqués, souvent de type halogènés,type valérate de bétaméthasone ou acétonide de fluocinolone, plus rarement capronate de cortolone, dexamethasone, ou acétonide de triamcinolone. Une comparaison des composants des différents excipients des crèmes et pommades ne montre pas de composants communs; on peut donc en déduire qu'il est peu probable que les DPO puissent être considérées comme réaction d'intolérance à l'excipient.

Deuxième fait important, bien qu'il fût souvent difficile de déterminer la date d'installation de la DPO, et celle des premières applications du topique, la plupart du temps du fait de l'incapacité des malades à décrire précisément les premières modifications cutanées, bien souvent très anciennes, on arrive néanmoins à la conclusion que le traitement corticoïdes avait été introduit avant l'apparition de la DPO.
L'action bénéfique du sevrage et des tétracyclines fut renforcée par l'application de suspensions dépourvues de corps gras, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse du facteur prédisposant qu'est une peau séborrhéique.

Cependant, toutes les personnes traitées par les corticoïdes locaux pendant longtemps ne développent pas une DPO, il existe donc d'autres facteurs, encore inconnus, favorisants.
Opinion à la fois confirmée et démentie par LEYDEN-THEW-KLIGMAN (1974 Philadelphie) qui démontrant que sur six patients porteurs de dermatoses typiquement seborrhéiques, faciales, l'application

de topiques stéroïdiens pendant une période de 4 mois, ne provoque ni rosacée, ni DPO. Par ailleurs, si les auteurs reconnaissent que les DPO sont considérablement aggravées par les stéroïdes fluorés, la majorité de leurs DPO ne sont pas causées par ces agents.

MAC DONALD et FEIWEL en 1971 vont plus loin en affirmant sur une étude de 29 sujets que le seul facteur prédisposant est une facilité à rougir, véritable érythrophobie. Les DPO ne peuvent pas être considérées comme une variante des dermatoses séborrhéiques ainsi qu'en témoigne la nette prépondérance féminine, l'absence de dermatose séborrhéique ailleurs.

BURRY (MJ of Australia) 1972 conclut que chez les patients porteurs d'une complexion séborrhéique, les stéroïdes fluorés sont susceptibles de provoquer une DPO dont la distribution typique s'explique par la présence en abondance de glandes sébacées. Enfin, pour clore l'étude descriptive chronologique des DPO, il nous parait opportun de citer les conclusions histopathologiques de MARKS et MARTIN (BRJ 1974).

L'étude porte sur 26 biopsies.

Les modifications ne semblent pas être celles d'une rosacée. Dans plus des 2/3 des cas on retrouve une spongiose, surtout au niveau des follicules. Dans la moitié des biopsies, existent des lésions de paratératose. Donc rien de très spécifique.

Dans les biopsies fixées par le formol et après une action de l'hématoxiline et de l'éosine, on observe l'absence d'oedème, de rupture du conjonctif, de foyers granulomateux, autant de signes distinctifs de l'acné rosacée.

Toutefois, la prédominance des modifications inflammatoires au niveau de l'épithélium folliculaire et de légères modifications eczémateuses dans l'épiderme interfolliculaire, permettent de penser à une cause externe irritante.

II - ETUDE CLINIQUE DE 16 CAS DU SERVICE DU DOCTEUR GUILAINE BEAUJON - 1971 - 1972 - 1973 - 1974 - 1975

1) 1972 - Mme GOM - 50 ans

DPO intolérante aux corps gras depuis 12 ans - d'apparition idiopathique, aucune cause n'a pu être retenue.
Amélioration guérison en 7 semaines grâce Beflavine en 12, injections IM - pulvérisation - crème hamamélis - bains chaud - froid.

2) 1973 - Mme BER

DPO due aux corticoïdes appliqués depuis 18 mois pour folliculite. Arrêt 3 semaines avant la consultation. Enorme rebond pustuleux. Réduction - sevrage - guérison par : béflavine IM - pulvérisations eau d'évian - pommade soframycine le soir - tétracyclines.

La biopsie pratiquée montre les éléments suivants :

Epithélium de surface épaissi avec petite hyperkératose, isolée sans vésiculation ni inflammation, plus importante en regard des ostimus des follicules pilosébacés où elle tend parfois à former des petits boutons cornés.

- La granuleuse est normale, s'amenuisant ou disparaissant en regard des foyers d'hyperkératose .
- Le corps muqueux est normal.
- Il existe une hyperélastose anormale et quelques infiltrats de cellules rondes autour des vaisseaux, sans nette altération de leurs parois.
- Il existe également des éléments inflammatoires polymorphes de structure un peu nodulaire, comportant des éléments histiocytaires volumineux à cytoplasme éosinophile, ou ébauchant parfois un aspect épithéloïde.

3) 1973 - Mme RAY - 50 ans

DPO + A rosacée traitée depuis plusieurs mois parTopsine.La précession d'une application de stéroïdes ne peut pas être absolument affirmée. Pas d'influence des épisodes de la vie génitale. Sevrage et guérison par tétracyclines, pulvérisations d'eau d'évian, pommade soframycine.

4) 1973 - Mme GUE

DPO depuis 10 ans - applique quotidiennement depuis 1 an du kenacort. Normalement réglée, on retrouve tout au plus une constipation tenace. Dans un premier temps on obtient une nette amélioration par les tétracyclines suivant le protocole habituel 300 mg/j pendant 10 jours puis 150 mg/j pendant 10 jours. Mais au bout de trois semaines rebond qui oblige à rehausser la posologie des tétracyclines. Après 1 mois sevrage confirmé. Il persiste un petit eczéma péribuccal.
Quatre mois après, nouvelle rechute sans aucune notion d'application de topiques stéroïdiens. On reprend l'antibiothérapie à laquelle on ajoute la pommade soframycine.
La guérison parait stable.

5) 1973 - Mme LEB

DPO chez une femme de 40 ans qui applique depuis plusieurs années des corticoïdes sur un lupus survenu au décours d'une grossesse en 1953. Actuellement cette femme applique pratiquement constamment de la topsyne.
Sevrage et guérison obtenus après antibiothérapie par les cyclines.

6) 1973 - Mme SUB - 35 ans

DPO depuis 3 ans sans aucune notion d'application de corticoïdes en dépit d'un interrogatoire rigoureux. On note toutefois l'application régulière depuis 1 an environ de crême Dalibour.
Guérison après cure de tétracyclines - pommade soframycine, pulvérisations d'héxomédine, ceci en 8 semaines.

7) 1973 - Mme POR 30 ans

DPO apparue il y a 18 mois évoluant par poussées éphémères du 25ème au 28ème jour du cycle. La malade qui prenait du stédiril l'a arrêté il y a 2 ans et se trouve normalement réglée. Depuis 2 mois elle applique quotidiennement du synalar.
Sevrage - antibiothérapie par les cyclines - soframycine locale. Au bout de 10 jours, gros rebond oedémateux, erythémateux et prurigineux. Reprise du traitement, sevrage progressif et adjonction de pulvérisations d'eau d'évian, cold cream Roche Posay crème ultralevure.
Guérison stable.

8) 1974 - Mme BLA - 29 ans

DPO typique apparue après application de Betnéval quotidiennement pendant trois mois.
Sevrage et guérison obtenus en 4 semaines grace aux cyclines, cystéine, pulvérisations de cérat.

9) 1974 - Mme BER - 75 ans

DPO au synalar appliqué depuis plusieurs années pour folliculite prurigineuse.
Sevrage et guérison obtenus en 3 semaines par cyclines et cérat frais.

10) 1974 - Mme CAR 50 ans

DPO sans origine précise, mais aggravée par l'application de diprosone. Le sevrage et la guérison ont été obtenus en 1 mois par les cyclines.

11) 1975 - Mr. COR

DPO provoquée par application de synalar tous les deux jours depuis 6 ans, comme d'habitude le malade est devenu coticodépendant, toute tentative de sevrage entraînant une importante poussée pustuleuse.
Sevrage et guérison obtenus en 1 mois par cyclines, savon Sulfuryl, solutions soufrées.

12) 1975 - Mme TEB - 30 ans

DPO provoquée par l'application presque quotidienne depuis plusieurs mois de locacortène sur un eczéma des paupières et du sillon nasogénien. L'aspect est là aussi typique. Le sevrage et la guérison sont obtenus par les cyclines et les pulvérisations de cérat frais en 2 mois.

13) 1975 - Mme MIL 40 ans

DPO typique ayant débutée spontanément il y a 14 ans. Aucune cause déclenchante ne peut être retrouvée. Tout au plus l'application de crème Nivéa quotidiennement depuis des années (14 ans). Pas de problèmes gynécologiques. Aucune carence alimentaire. Guérison en 1 mois par cyclines et cérat frais.

14) 1975 - Mme PAP 75 ans

Rapide apparition d'une éruption vésiculopustuleuse et érythémateuse de DPO. Cette femme applique quotidiennement du Betneval crème depuis 1 mois pour folliculite. Sevrage et guérison dans un premier temps par Mystécline, eau d'évian, cérat, puis au 14ème jour poussée pustuleuse obligeant à reprendre le traitement, à introduire la Beflavine IM.
La guérison est obtenue en 1 mois.

15) 1975 - Mme ROD 28 ans

DPO sur peau très séborrhéique consécutive à l'application pendant 3 mois de synalar sur une folliculite du sillon naso génien. Normalement réglée, prend du Stédiril.
Sevrage et guérison obtenus en 2 mois par cyclines, pulvérisation d'eau et de cérat.

16) Mlle CHA 28 ans

Applique depuis l'âge de 15 ans, c'est à dire depuis 12 ans quotidiennement, de l'acétonide de triamcinolone sur les sillons nasogéniens et les aires péri-orales, parfois également sur les régions temporo-malaires, DPO typique lorsqu'elle est vue en Janvier 1975 pour une éruption intercurrente à type de folliculite. Dans un premier temps sevrage simple avec pulvérisations locales d'eau et application de crème Dalibour; gros rebond papulo pustuleux extrêmement prurigineux après une semaine. L'introduction des tétracyclines 1 mois plus tard assure la guérison stable, au prix d'une couperose résiduelle.

Le motif initial des applications de cortisone étant un poriasis dont on ne retrouve pas trace.

III - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

A) LES CORTICOIDES

Quand les corticoïdes ne sont pas ouvertement accusés de provoquer les DPO, ils sont au minimum reconnus comme responsables d'une nette aggravation, d'une part du fait des rebonds pustuleux constatés lors du sevrage, d'autre part du fait de leurs inconvénients propres. L'étude de leur responsabilité étiologique est donc inséparable de leur étude propre.

Historique :

L'hydrocortisone à 1% fit son apparition en 1952, ses aspects bénéfiques, en particulier dans les eczémas, furent tout de suite remarqués quoique l'action ne fut pas très puissante.

La deuxième génération à savoir celle de la deltacortisone, de la triamcinolone, de la dexaméthasone, apparut en 1960. Enfin, plus récemment la troisième génération représentée par les dérivés halogénés de la betaméthasone, et plus particulièrement les dérivés fluorés, valérate, pivalate. A ceci il convient d'ajouter les spécialités associant des antibiotiques et des antiseptiques, dont le bénéfice n'est pas toujours évident.

Chimie :

Les corticoïdes de base sont la cortisone et l'hydrocortisone comportant en 17 une chaîne à deux carbones CO-CH2OH et un OH en 17α. En 3 une fonction cétone, en 4-5 une double liaison, enfin en 11 un O2 ou un OH.
A partir de là, la création d'une double liaison en 1-2, augmente

l'activité anti-inflammatoire tout en diminuant proportionnellement le pouvoir de rétention hydrosodé. C'est la delta cortisone ou prednisone, et l'hydroxydeltacortisone ou prednisolone.
Une substitution en C6 par une fonction méthyl augmente encore l'activité anti-inflammatoire c'est la méthylprednisone.
L'incorporation d'un atome halogéné en 9 α augmente encore l'activité, cette augmentation étant à peu près inversement proportionnelle au poids moléculaire de l'élément; le dérivé fluoré est le plus intéressant. C'est la fluorohydrocortisone. L'introduction d'un méthyl ou d'un oxhydrile en 16 α sur la 9 α fluocortisone fait disparaître la rétention sodée qui handicapait le dérivé précédent.
C'est la dexamethasone, la triamcinolone, la paramethasone.

Enfin, l'escalade aboutit à l'introduction d'un 2ème atome de fluor en 6 sur la triamcinolone : c'est la fluocinolone.

Mode de présentation :

Les pommades dont l'excipient est gras (lanoline, vaseline) classiquement réservées aux dermatoses sèches, leur pénétration est lente.

Les crèmes dont la pénétration est plus rapide, classiquement réservées aux dermatoses suintantes.

Les lotions, les sprays ...

Les excipients rarement indiqués, échappant donc souvent à l'investigation expérimentale, ailleurs mis au premier plan mais c'est plus rare, c'est le cas de la fluocinonide dont l'excipient est un mélange alcool-gras - polyoxyethyleneglycol.
Citons enfin un excipient particulier réalisant un film semi-imperméable à la surface de la peau, type Dermatofilm D.

Les préparations composées :
Qu'il s'agisse d'un antiseptique : l'hydroxyquinoléine (rémiderm), le billothymol (dermatofilm D), l'hexachlorophène (ultralan).
Qu'il s'agisse d'un antibiotique, le plus souvent la néomycine qui est peu utilisée par voie générale limitant ainsi le risque de sensibilisation.

Citons enfin les associations avec les goudrons, avec l'acide salycilique à titre de décapant.

Physiopathologie :

Mode de pénétration et mesure de cette absorption.

La pénétration se fait à travers l'épiderme, par les follicules pilosébacés, et accessoirement le long des canaux sudoripares.
C'est dire que les zones de peau fine, riches en follicules pilosébacés sont électivement touchées, c'est le cas de la face.
Notons que la suppression de la couche cornée augmente considérablement cette pénétration. Il en va de même lorsqu'on modifie la perméabilité de la couche cornée sans l'enlever, c'est le principe des pansements occlusifs.
La mesure de cette absorption peut se faire à partir de la mesure de la vasoconstriction locale lors d'une inflammation provoquée mécaniquement (abrasion test de Kolb Mackenzie) ou chimiquement (huile de croton).
Ailleurs, on peut utiliser les biopsies cutanées étudiées au microscope optique et électronique, les études sur culture de tissus, les autoradiographies sur biopsies après application de corticoïdes marqués au C14.
Enfin une éventuelle action générale sur les éliminations de ceto et hydroxycorticostéroïdes, test au synacthène, à la métopyrone.
C'est ainsi qu'on peut décrire une mesure de l'absorption par détermination du cortisol sanguin par fluorométrie après lavage du plasma à l'éther de pétrole, les corticoïdes étant extraits par le chlorure de méthylène (Winkler - Bertin).

WILSON - WILLIAMS - MARSH 1972 étudient 295 malades traités en permanence depuis plusieurs mois par le valérate de bétaméthasone. Le taux moyen du cortisol est trouvé abaissé à 12,5 Ng/100 ml comparé au 14 Ng/100 ml de 158 sujets d'un échantillon témoin.
La répartition de ces sujets se fait de la façon suivante : 50% utilisaient moins de 15 g de valérate par semaine, 13% sous pansement occlusif. 25% entre 15 et 30 g/semaine, 6% sous occlusion, 14% entre 30 et 60 g/semaine, 4% sous occlusion.

Mode d'action :

Les corticoïdes se déposent et se stockent dans le stratum corneum. Ils provoquent une inhibition de l'utilisation du glucose, de la glycolyse, une diminution de la respiration percutanée.

L'activité locale des corticoïdes est fonction de plusieurs grands paramètres :

- nature du corticoïde
- concentration
- véhicule
- barrière épidermique
- modalités d'application
- durée
- rythme et fréquence.

C'est ainsi que l'action pharmacodynamique :

- comporte une action immunosuppressive
- une action vasoconstrictive qui diminue l'inflammation avec malnutrition du collagène et possible atrophie de celui-ci
- une action inhibitive sur la substance fondamentale et sur le renouvellement du collagène, privant les vaisseaux de leur structure portante, d'où la fréquence des ecchymoses.

Au niveau de l'épiderme :

atrophie avec disparition des crêtes épidermiques, diminution de la charge de l'ensemble du corps muqueux.

Au niveau de la couche cornée, il y a hyperhydratation, l'action sur les glandes sudorales n'est pas certaine contrairement aux glandes sébaccées dont l'activité est accrue, enfin il existe une hyperpilosité.

Au niveau du film hydrolipidique de surface, il y a une diminution des phénomènes enzymatiques, et en particulier inhibition du développement du pityrosporum ovale qui assure une acidité correcte à la peau; on comprend donc la facilitation du microbisme local (dermatophytes).

Physiopathologie : phathogénie

Pour reprendre l'hypothèse de Kaidbey - Kligman (1974 Philadelphie) l'évènement initial dans le développement d'une éruption acnéiforme induite par les topiques stéroïdiens était une dégénérescence locale de l'épithélium folliculaire. Les abcès résultant de l'infiltration du sébum dans le derme étaient sensiblement inhibés par l'activité anti-inflammatoire du stéroïde.
L'expérimentation sur le canal auriculaire du lapin montre que les corticotéroïdes ne sont pas comédogènes, on peut donc penser que les comédons apparaissant après application des corticostéroïdes locaux ou même généraux, naissent d'une façon indirecte, on pourrait dire une "promotion" de l'épithélium folliculaire par une substance comédogène : le sébum. Dans le détail de l'expérimentation on relève que l'accent est mis sur le fait que les acnés stéroïdiens sont bien différents de l'acné vulgaire ou induit par des substances telles que le goudron, les chloronaphtalènes. En effet dans ces derniers, l'évènement initial est une modification des caractères de la kératinisation, les cellules cornées s'amalgament, formant un impact qui distend le follicule. En particulier dans l'acné vulgaire, l'épithélium aminci peut se rompre libérant de la kératine et des lipides dans le derme, provoquant ainsi un abcès s'extériorisant sous forme de papules ou de pustules. On peut donc considérer que la formation des comédons précède l'inflammation.
Au contraire dans l'acné stéroïdienne, l'évènement initial est la rupture du follicule; la formation des comédons commençant bien après.
En effet, la nécrose d'un segment d'épithélium autorise le contenu du follicule, et en particulier le sébum à s'infiltrer dans le derme, induisant la formation de pus.

La conclusion est la suivante :

Les corticostéroïdes ne sont pas directement comédogènes mais sensibilisent l'épithélium aux substances comédogènes, en particulier le sébum.

Cet effet promoteur des stéroïdes peut être mis en évidence de la façon suivante : la fluocinolone (acétonide) à 0,01% n'est pas comédogène en soi sur le canal auriculaire du lapin, mais lorsqu'elle est mélangée à des acnégènes connus (charbon, sébum, acide oléique), elle produit la formation de comédons. De la précédente étude des

corticoïdes nous enchaînerons sur les accidents des corticoïdes qui peuvent se classer en accidents locaux et accidents généraux. Au sein des accidents locaux il convient de distinguer les lésions élémentaires dont l'association aboutit à la création ou à la transformation des dermatoses, d'autre part les effets rebond et les effets d'intolérance.

Les lésions élémentaires :

L'atrophie de l'épiderme : s'observe avec tous les corticoïdes,d'autant plus qu'on emploie des pansements occlusifs. Apparaissant en général après quelques mois de corticothérapie locale, tantôt minime, peau fine, tantôt importante, peau frippée, fine rosée, se ponctuant de nombreuses télangiectasies et de taches purpuriques ou ecchymotiques sans trouble de la crase sanguine, d'aspect couperosique. Cette atrophie est en règle réversible en quelques mois après arrêt du traitement.

Histologiquement, l'examen microscopique montre une fonte des fibres de collagène avec déshabillage des capillaires.
Mais le réseau élastique est souvent normal.
Par ailleurs, il existe fréquemment au niveau du visage une hyperphasie des glandes sébaccées avec pseudo acné, une hypertrichose.
L'évolution est marquée par une intolérance absolue à tous les topiques.
Citons les atrophies élastiques, ou vergetures, irréversibles, les lipo atrophies. L'élastoïdose cutanée à kystes et comédons, le pseudo milium colloïde, la photo sensibilisation en grande partie consécutive à l'atrophie qui conduit à une perte de la fonction de filtration de l'épiderme.

L'infection :

En particulier poussée de folliculite et staphylococcie , de surinfection à levure l'association d'un antibiotique à un corticoïde paraissant d'ailleurs assez illusoire.

Modification des lésions initiales et induction de dermatoses :

α) L'acné stéroïdienne

Il s'agit d'une acné comédonienne dans la genèse de laquelle peuvent

intervenir deux ordres de phénomènes.

- le rôle acénique du corticoïde lui-même
- l'excipient.

Cette acné stéroïdienne est intéressante puisqu'elle nous amène à mettre dans le même cadre, d'une part les DPO induites par les corticoïdes et d'autre part des acnés rosacées au sein desquelles il faut distinguer les rosacées transformées et les rosacées induites.

β) Les DPO sont le plus souvent induites par les stéroïdes, nous l'avons vu , résultant de l'organisation des lésions élémentaires d'atrophie et d'infection.

γ) Les acnés rosacées induites mais surtout transformées par les corticoïdes avec atrophie et extension de télangiectasies; on sait en effet que, de façon schématique l'acné rosacée associe une triade :

- une érythose faciale fugace et récidivante puis permanente.
- une couperose permanenteet des télangiectasies
- une éruption papulo pustuleuse réalisant une acné non comédonienne.

Le terrain est celui de la femme d'âge mûr présentant un long passé d'érythrophobie, une peau volontiers séborrhéique. La topographie est surtout limitée au nez, aux joues, au menton. On sait la possibilité de complications conjonctivales graves.

Sur le plan anatomo pathologique une dilatation capillaire, une inflammation, prédominant autour des vaisseaux, une dégénérescence vasculaire marquée qui pourrait être le primum movens.
Une étude autoradiographique (Marks 1973) confirme cette dégénérescence initiale, les vaisseaux seraient détériorés par fluctuation de l'environnement avec altération des fibres élastiques. Ces altérations primitives se répercutent dans les tissus périvasculaires et attirent les phagocytes avec inflammation.

Dans les rosacées transformées par les corticoïdes on observe une évolution assez comparable à celle vue au cours de DPO. Une amélioration initiale en partie due à l'effet vasoconstricteur du produit encourage à poursuivre le traitement d'autant plus que toute tentative d'arrêt s'accompagne au bout d'une semaine environ d'un rebond

érythémato oedémateux et pustuleux. A la longue la peau continue à se fragiliser, on observe une extension des télangiectasies au cou, à la racine des cheveux.

Les hypothèses pathogéniques rejoignent en gros celles évoquées au cours des DPO, le traitement s'en rapproche aussi par maints aspects hormis la vitaminothérapie par laBéflavine.
Basée sur une hypothèse originale, cette disgression sur les acnés rosacées prendra toute son importance lors de l'essai de classification nosologique des DPO.

Pour en terminer avec les complications des corticoïdes, voyons :

Les phénomènes de rebond réalisant quelques jours après le sevrage une poussée érythémateuse, oedémateuse, pustuleuse, inflammatoire.

Les dermites de contact : et là aussi il est possible d'incriminer le corticoïde lui-même, et surtout les produits associés :

- antibiotiques type néomycine - framycetine
- antiseptiques type hexachlorophène, clophenoxyde, iodoquinoleine
- les préservateurs type chlorocresols ou parabens
- l'excipient type lanoline.

Les effets secondaires systématiques :

RIMBAUD et MEYNADIER ont pu observer une dépression corticosurrénalienne appréciable lorsque le corticoïde était appliqué sur plus de 50% de la surface corporelle et sous occlusion.
Si l'effet est poursuivi il est même possible de constater un syndrome cushingoide. En fait ces accidents sont limités car les applications atteignent rarement 50% de la surface corporelle, d'autre part la guérison parallèle diminue les possibilités d'absorption cutanée du fait de l'extinction des phénomènes inflammatoires.

RICHARD et CARR vont plus loin sur 2 malades en les enduisant entièrement de pivalate de fluméthasone sous occlusion pendant 7 jours, et 7 jours plus tard nouveau protocole avec l'acétonide de fluocinolone. Quel que soit l'ordre utilisé, la dépression est aussi importante (dosage du 17 OH, 17 C, c'est à la métopyróne).

B) BILAN ETIOLOGIQUE

Les étiologies autres que les corticoïdes :

A la lumière des cas de DPO vus dans le Service et de la Littérature, ces étiologies ne paraissent fournir qu'un faible contingent, et posent le problème de leur réalité.

En tout état de cause, seule l'éviction ou la thérapeutique spécifique pourront entraîner le diagnostic de certitude.

1) Les facteurs hormonaux :

SPIROV et BEROVA étudient 31 femmes de 33 à 40 ans atteintes de DPO 10 sont dysménorrhéiques, 14 ont une période prémenstruelle particulièrement douloureuse, 3 sont en préménopause, 2 hystérectomisées. La mise de ces femmes aux contraceptifs en améliore beaucoup : 40%, un peu : 20%, pas du tout : 40%.
L'effet bénéfique des contraceptifs est attribué à leur action sur les glandes sébacées.

2) Carences ou maldigestion

HEINKEL SCHULTZ 1972 concluent après exploration fonctionnelle gastrique, qu'il n'existe pas de différences significatives avec les sujets témoins, ni pour les anomalies de sécrétion, ni pour le temps d'évacuation de l'estomac.

3) L'influence solaire, nous l'avons vu, n'est nulle part réputée déterminante.

4) Candida Albicans (LINWOOD Bradfort et MONTES 1972)

Tous les tests de sensibilisation se sont révélés non concluants. Ces mêmes auteurs soulignent le rôle initiateur des mauvaises conditions climatiques, en particulier le froid et l'humidité.

5) Demodex folliculorum :

On sait que ce saprophyte de la peau, peut être relativement pathogène en se libérant de sa kitine. S'il est constamment retrouvé dans

les DPO, de même que chez des sujets normaux, rien ne permet de l'incriminer. Cependant, les Strasbourgeois (Grosshaus Kremer et Maleville 1974) notent que dans 8 cas où le demodex paraît être l'agent pathogène, l'aspect clinique est celui d'un lupus disséminé de la face ou d'une rosacée papuleuse avec une structure histologique de granulome tuberculoïde, où le demotex est identifié.

6) Les immunoglobulines :

SALO 1971 étudie en immunofluorescence 27 biopsies. 12 ne présentent pas d'immunoglobuline. Dans les 15 autres des immunoglobulines sont observées à la jonction dermo lypodermique. Chez 4 malades les immunoglobulines sont trouvées dans la peau non intéressée.

7) Les levures :

Les recherches ne donnent aucun résultat significatif.

8) Les peaux séborrhéiques, nous l'avons vu, le problème est controversé, et, de toute façon, il ne parait pas avoir l'importance qu'on lui avait attribuée à l'origine.

9) Les cosmétiques et autres produits en applications locales :

Rien ne permet de les incriminer dans la genèse de DPO authentiques.

IV - CADRE NOSOLOGIQUE

Il convient d'individualiser les DPO dans un cadre qui leur soit propre. En fait, la voie est étroite, entre les acnés rosacées et les dermatoses rosacéiformes, les trois affections reconnaissant les caractères communs suivants :

- Similitude clinique

  Eruption érythèmato-pustuleuse sur un fond d'érythrophobie, de couperose, de télangiectasies.

- Similitude d'évolution sous corticothérapie, avec phénomènes de rebond et de cortico dépendance.

- Similitude des complications évolutives, dues aux stéroïdes.

- Similitude de terrain, le plus souvent la femme.

- Similitude étiologique dans la mesure où les corticoïdes cutanés sont le plus souvent incriminés.

- Similitude encore dans l'effet bénéfique des tétracyclines lors du sevrage.

A partir de là, les DPO vont s'isoler :

d'une part des acnés rosacées, d'autre part des dermatoses rosacéiformes.

Elles se distinguent des acnés rosacées par :

- La topographie; en effet, les rosacées atteignent plus volontiers le nez et les joues.

- L'étiologie, les rosacées reconnaissant beaucoup plus d'étiologies en dehors des corticoïdes, telles : ariboflavinose, intoxication alcoolique chronique, climat halogène ...

- L'anatomopathologie, et nous avons vu le dysfonctionnement vasculaire qui préside aux lésions élémentaires, de l'acné rosacée.

- Enfin, la fréquence croissante des DPO, qui leur confère un caractère bien particulier.

Le diagnostic différentiel entre les DPO et les dermatoses rosacéiformes, repose en outre de façon didactique, sur la topographie de l'éruption, et, plus qu'un diagnostique différentiel, il convient de voir là plutôt une forme clinique frontière, les circonstances étiologiques étant le plus souvent similaires.

V - THERAPEUTIQUE

Elle fait largement appel aux cyclines, mais les cyclines ne sont pas aux sources du problème.

De fait, il existe deux étapes thérapeutiques.

La première concerne le sevrage.

S'il parait séduisant à priori d'opérer un mouvement progressivement descendant dans la posologie ou le rythme des applications des corticoïdes, il arrive néanmoins un moment, une espèce de seuil limite en dessous duquel l'effet rebond se déclenche, quelques soient les précautions prises. Dès lors, il apparait plus simple d'interrompre purement et simplement les corticoïdes lorsque le sevrage est décidé, sans posologie dégressive.

La deuxième étape, consiste à éviter l'effet rebond quoique celui-ci soit à peu près inévitable; nous dirons donc que nous l'atténuons. On peut alors rétablir l'intégrité de la peau; on sait en effet l'intolérance absolue de ces peaux sevrées à tous les topiques.
Localement, les pulvérisations d'eau distillée et les applications de Cerat frais, sont remarquablement tolérées et bénéfiques sur cette peau assoiffée.
Par voie générale, les cyclines, pendant environ quatre semaines en suivant ici une posologie dégressive en deux ou trois paliers, tout en agissant sur la composante inflammatoire, permettent d'atténuer le rebond et semblent assurer une guérison stable, et, si les lésions ne sont pas trop anciennes, un restitutum ad integrum.

Parmi les autres topiques relativement bénéfiques, mais que nous n'avons qu'occasionnellement utilisés, citons la pommade Néomycine.

Enfin et de façon générale, sur ces peaux agressées de longue date, et brutalement sevrées : Primum non nocere.

C O N C L U S I O N

--- oOo ---

Les dermatoses péri-orales constituent une entité particulière, qui, dans l'immense majorité des cas, vient s'ajouter à la liste sans cesse croissante des maladies iatrogènes.

Les corticostéroïdes locaux sont en règle à l'origine de cette affection, et, plus que leur formule chimique ou que leur degré d'halogénisation, c'est la fréquence, le rythme, et la durée de leur application, qui semblent déterminants. Les autres facteurs étiologiques ne peuvent pas être totalement écartés, mais leur rôle reste incertain.

Les dermatoses péri-orales s'intègrent dans le cadre plus général des dermatoses rosacéiformes, à côté des acnés rosacées authentiques.

L'étude histologique, indispensable pour les distinguer des rosacées induites ou des rosacées aggravées par les traitements corticoïdes, se heurte malheureusement aux difficultés de la biopsie sur le visage.

Leur traitement se heurte lui aussi à deux obstacles majeurs :

- le sevrage, d'autant plus bruyant que la corticothérapie est plus ancienne; de plus,le "geste sevrant" induit souvent un contexte anxieux, le malade étant en état "d'assuétude" vis-à-vis de son tube de pommade.
- la prévention quasi impossible du phénomène de rebond, en dépit des traitements locaux: pulvérisation d'eau distillée, et applications de cérat frais, et, par voie générale, l'administration

de cyclines, de façon suffisamment prolongée et, progressivement dégressive.

C'est dire l'importance de bien expliquer au malade les données du problème, pour obtenir sa confiance, et sa résignation à une aggravation passagère.

Le problème de la prévention de cette dermatose est celui du respect rigoureux des indications des topiques stéroïdiens, "merveilleux médicaments"; à condition de ne les utiliser qu'à bon escient, en sachant mettre en balance les bénéfices qu'on est en droit d'en espérer, et les effets secondaires qui découleront inéluctablement de leur emploi, surtout si celui-ci est prolongé.

C'est grâce à ces règles que l'extraordinaire fréquence des dermatoses péri-orales, qui jusqu'alors suit fidèlement la vulgarisation de stéroïdes locaux toujours plus agressifs, et plus camouflés, peut être diminuée.

o^{O}o

Vu, le Président de Thèse :

Professeur DEGOS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Président de l'Université de Paris VII

Professeur ALLIOT

BIBLIOGRAPHIE

- BAROSOVA LEZNAROVA

  Dermat klin lek 48 N°6 - 374-380.
  DPO/séborrhée et gynéco.

- BARAN CIVATTE

  Bull fr nçais de Derm. et Syph. 1971 - 78 - 283.
  DPO

- BURRY

  Medical journ of Austr - 24 févr. 1973
  Adverse effects of fluorinated stercids.

- CASTELAIN

  Gazette med de France 1968 - T 75 - N°23 - p. 4277-4290.
  Etiopath de l'acné rosacée et déductions thérapeutiques.

- DEGOS R

  Dermatologie.

- DUPERRAT

  Précis de dermatologie.

- ENCYCLOPEDIE médico chir.

- FRUMERS et LEWIS

  Arch. derm 1957 - Chicago
  Light sensitive seborrheid.

- De GRACIANSKY

Atlas
Revue du prat.1974 T24 N°23 (+ J M HINCKY; Les accidents de la corticothérapie locale).

- GAJEWSKA

Przgl derm Polska. 1974 - 61 - N° I p. 47-50
Histologie des rosacées.

- GLOAR HEINKEL SCHULZ

Zhaut gesclechstskrankheit Dtschl 1972 - 47 - N°7 p. 267-271.
Exploration gastrique dans les DPO.

- GROSSHAUS KREMER MALEVILLE

Clin dermat Louis Pasteur Strasbourg
Hautarzt Dtsch 1974 - 25 N°4 p. 166-167.
Demodex Folliculorum et DPO.

- GRUNDER LEGH

Z haut krankheit Dtsch 1973 48 N°17 - P. 691-693.
Levures et DPO.

- HJORTH

British journ derm 1968 - 80 - p. 307.
Péri oral dermatitis.

- KAUFMANN

J. Am. Med. Ass 1965 192 p. 252.
Facial dermatitis of unknown cause.

- KAYS KAIDBEY et KLIGMAN

J. Invest derm 1974 - 62 N°1 p. 31-36.
Pathogenis of topical steroid acne.

- KLIGMAN LEYDEN

JAMA july I 1974 - vol 229 N°1.
Adverse effects of topical steroids on the face

- LAUGIER

Bulletin derm syph mars 1970.

- LECHAT

Manuel de Pharmacologie.

- LEYDEN, THEW , KLIGMAN

Arch derm 1974 - 420 (4) - p. 619-622
Steroid Rosacea.

- LINWOOD, BRADFIELD, MONTES

Arch derm 72 105.
POD et C Albicans.

- MAC DONALD et FEIWEL

British journ derm 1972 87 p 351.
POD

- MARKS

Arch derm 1969 - vol 100 - Dec.
Histopathology of rosacea.

- MARKS

Lancet 1973 - 8 - p.66
Histopathology of rosacea.

- MARKS, MARTIN

Brit j derm 1974 - 81
Histopath of POD.

- MAZURKIEWICZ, FABJANSKA, MACIEJOWSKA

Przgl derm Polska 1973 - T 60 - N°4 - p.501-506.

- MUNCH

Med Wsch Dtsch; 1972 - 114 - n°1 - p.3-7.

- NAPIER, THORNE

Nov.1970
Abstracts of world medecine.

- OEHLSCHLAEGEL, DUNGEMAN

1971 Hautarzt Dtsch 22 N° II.

- PUISSANT, CHERIF CHEIKH

Rev. med. 1972 - n°13 - 27 mars.

- REVUZ, TOURAINE

Rev. du prat. - Tome XXIII N°10.
Les corticoïdes locaux en dermatologie.

- RICHARD , CARR

Acta derm 1969 - 49 p.508
Adrenocortical supression/topicol cortico steroids.

- ROCKL, SCHUBERT

Hautarzt Dtsch 1971 - 22 N°12 - p. 527-531.
Zur therapie der sogenannte POD.

- RIMBAUD, MEYNADIER

Annales derm syph 1969 - 96 - p.263
Absorption des cort.

- SALO

Yb derm USA 1971 - p.102 - 103.
SLE like deposition of immunoglobulines in the skin in rosacea.

- SAVIN, ALEXANDER, MARKS

Brit. j. derm 1972 - 87 - 425.
A rosacea like eruption of children.

- SNEDDON

Bull f de Der ET Syph. 1970 - T77 N°5 - P.670-672.
Les effets nocifs des stéroïdes en applications locales.

Brit j derm 1972 87 p.430.
POD

Brit j derm 1973 89 p.505.
A tial of hydrocortisone butyrate in the treatment of POD.

- SPIROV, BEROVA, VASSILEV

Austr j derm 1971 12 N°3 - p. 149-154.
Effects of oral inhibitors in the treatment of rosacea et POD.

- STEWART, LAURET, THOREL

Ouest médical 1972 - 25 - N° 10 - p.993-1002.
Compte rendu de la société.

- TOYOSI

Hautarzt Dtsch 1972 - 23 - p. 79-82
DPO/D rosacéiformes.

- WEBER

Brit j derm 1972 - 86 - p.253.
Rosacea like dermatitis; containdication or intolerance reaction to strong steroids.

- WILSON, WILLIAMS, MARSH

Brit j derm Sept 1973- 88 373.
Plasma corticosteroids levels in patients traeted with topical steroids.

- WINKLER, BERTIN

Annales derm et Syph 1966 - 93 - 265-270.
Absorption des pommades corticoïdes.

- ZINA, BONU

Revue du prat. 1970 - n°28 - p. 1639-1644.
Importance des divers composants des excipients dans l'allergie de contact aux topiques utilisés en médecine.